

# ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯЦИИ ПРОСТАЦИКЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ В ОСТРОМ РЕПЕРFUЗИОННОМ ПЕРИОДЕ

Ходосовский М.П.<sup>1</sup>, Хлопицкий С.,<sup>2</sup> Якубовский А.<sup>2</sup>

*УО « Гродненский государственный медицинский университет <sup>1</sup> », Беларусь*

*Ягелонский университет, <sup>2</sup> Краков, Польша*

Нарушения микроциркуляции и повреждение эндотелиальных функций является важным патогенетическим звеном реперфузионного синдрома в различных органах. Восстановление сбалансированной продукции эндотелием вазоконстрикторов и вазодилататоров после ишемии может помочь коррекции других звеньев патогенеза реперфузионных расстройств, таких как воспаление и апоптоз.

Известно, что простагландин (простагландин I<sub>2</sub>) является важным провоспалительным медиатором при различных патологических состояниях, в т.ч. при заболеваниях печени [1]. Вместе с тем, недостаточная продукция вазодилататоров и преобладающие влияния эндотелинов могут нарушать процессы микроциркуляции в печени во время реперфузии [2]. Поэтому роль простагландина, обладающего провоспалительными и вазодилатирующими свойствами, в механизмах реперфузионного синдрома остается противоречивой.

Цель исследования: изучить влияние простагландиновых рецепторов на функциональное состояние печени в остром реперфузионном периоде у крыс.

**Материал и методы исследования.** Работа выполнена на взрослых крысах-самцах Wistar массой 360-440 г, предварительно выдержанных в стандартных условиях вивария. Под комбинированным наркозом (тиопентал натрия 30 мг/кг, калипсол 100 мг/кг) ишемию печени вызывали наложением сосудистого зажима на *a. hepatica* и *v. portae* (маневр Прингла) в течение 30 мин, после снятия зажима реперфузионный период длился 120 мин. Вводили силиконовый катетер в правое предсердие для получения смешанной венозной крови. Забор образцов крови осуществляли до, в конце ишемии и через 30 и 120 мин после её прекращения.

Функциональное состояние печени оценивали по активности в плазме крови аланин- и аспаратаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ, соответственно), используя стандартный набор реактивов фирмы «Cormay» (Польша). Все опыты проведены в соответствии с этическими стандартами по проведению исследований на экспериментальных животных Ягеллонского университета г. Кракова и Гродненского государственного медицинского университета.

Животных разделили на 2 экспериментальные группы: в 1-й – моделировали ишемию-реперфузию печени ( $n=8$ ), во 2-й – за 15 мин до ишемии-реперфузии печени вводили ингибитор простаглицлиновых рецепторов RO3244794 в дозе 5 мг/кг ( $n=8$ ). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента или  $U$ -теста, в зависимости от нормальности распределения выборок. Достоверными считали различия при  $p<0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** На протяжении ишемии-реперфузии печени у крыс 1-й группы наблюдалось увеличение активности АлАТ и АсАТ в плазме смешанной венозной крови. Так, уровень активности АлАТ и АсАТ на 30 мин ишемии возрастал в 4,5 ( $p<0,05$ ) и 5,3 ( $p<0,05$ ) раза, соответственно. В постишемическом периоде уровень данных трансаминаз продолжал расти. Так на 30 мин реперфузии активность АлАТ и АсАТ в плазме крови увеличилась по отношению к исходной уже в 7,4 ( $p<0,05$ ) и 7,5 ( $p<0,05$ ) раз, а в конце реперфузионного периода - в 8,5 ( $p<0,05$ ) и 8,3 ( $p<0,05$ ) раза, соответственно.

Данные изменения указывали на ухудшение функционального состояния печени у животных 1-й экспериментальной группы, которое могло быть вызвано интенсификацией свободнорадикальных процессов и повреждением эндотелия синусоидов органа в остром реперфузионном периоде [3].

Инфузия ингибитора простаглицлиновых рецепторов перед моделированием ишемии-реперфузии печени (2-я группа) у крыс не приводила к существенному изменению динамики роста активности трансаминаз после ишемии.

Так, активность АлАТ и АсАТ на 30 мин ишемии по отношению к исходной возрастала в 5,4 ( $p<0,05$ ) и 4,3 ( $p<0,05$ ) раза, соответственно. На 30 мин реперфузии уровень активности АлАТ и АсАТ крови превышал исходный в

данной группе в 7,0 ( $p < 0,05$ ) и 6,2 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно.

Данные изменения активности АлАТ и АсАТ у крыс 2-й группы на 30 мин ишемии и на 30 мин реперфузии были схожими с таковыми в 1-й группе животных. Однако, в конце реперфузионного периода (120-я мин реперфузии) во 2-й группе наблюдалось значительное повышение активности исследуемых ферментов как по отношению к исходному уровню, так и по отношению к соответствующему периоду в 1-й экспериментальной группе.

Так, активность АлАТ и АсАТ во 2-й группе на 120-й мин реперфузии по отношению к исходной возрастала в 14,5 ( $p < 0,05$ ) и 13 ( $p < 0,05$ ) раз, соответственно.

Возможно, рост активности трансаминаз крови и ухудшение функционального состояния печени в конце реперфузии у животных 2-й группы было связано с усилением дисбаланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами в постишемическом периоде вследствие ингибирования продукции простациклина.

Интересно отметить, что эффекты других неселективных ингибиторов продукции простациклина, таких как индометацин (5 мг/кг) или рофекоксиб (1 мг/кг) при ишемии-реперфузии печени прямо противоположны полученным данным, так как данные препараты оказывают существенное противовоспалительное влияние на печень в постишемическом периоде, ингибируя выработку как простациклина, так и тромбаксана.

Последний играет важную роль в развитии микроциркуляторных постишемических повреждений печени [4].

**Заключение.** Таким образом, ингибирование простациклиновых рецепторов приводит к ухудшению функционального состояния печени в остром реперфузионном периоде.

#### **Литература:**

5. Cheng J., Imanishi H., Iijima H., et al. Expression of cyclooxygenase 2 and cytosolic phospholipase A(2) in the liver tissue of patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis // *Hepatol. Res.* – 2002. – Vol.23, N 3. – P.185-195.
6. Uhlmann D., Uhlmann S., Spiegel HU. Endothelin/nitric oxide balance influences hepatic ischemia-reperfusion injury. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 36, N 5. P.212-214.

7. Зинчук В.В., Ходосовский М.Н. Участие кислородзависимых процессов в патогенезе реперфузионных повреждений печени // Успехи физиол. наук – 2006, № 4. – С. 45-56.

8. Yokoyama Y., Nimura Y., Nagino M., et al. Role of thromboxane in producing hepatic injury during hepatic stress // Archives of Surgery. – 2005. – Vol. 140 – P. 801-807.

## **УЧАСТИЕ ОКСИДА АЗОТА В ФОРМИРОВАНИИ АДАПТАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ПЛАВАНИЕМ**

**Шиманская Т.В., Гошовская Ю.В., Сагач В.Ф.**

*Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины г. Киев, Украина*

Оксид азота (NO) является эндогенным регулятором многих физиологических процессов и играет исключительно важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы благодаря своим вазодилаторным эффектам [4]. Наряду с этим хорошо известно его влияние на интенсивность потребления кислорода и энергообеспечение клеток миокарда путем изменения активности митохондриальных дыхательных комплексов [2, 3]. Установлено, что физические тренировки регулируют синтез NO в основном на уровне экспрессии разных изоферментов NO-синтаз (NOS) [5, 6].

При длительных нагрузках большой интенсивности увеличивается экспрессия индуцибельной формы - iNOS [7], при умеренных – в большей мере интенсифицируется экспрессия конститутивной формы - cNOS [6]. В данной работе мы предприняли попытку выяснить роль оксида азота в формировании адаптационных изменений миокарда при дозированной физической нагрузке плаванием.

**Материал и методы исследования.** Исследование проведено на крысах-самцах линии Вистар массой 300-350 г, которые подвергались дозированной физической нагрузке плаванием. Тренировочная нагрузка крыс производилась в бассейне с водой при температуре 30-32°C на протяжении 6-ти недель по схеме.